

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09771

研究課題名（和文）出生三世代コホートによる常位胎盤早期剥離の遺伝・環境要因の究明

研究課題名（英文）Investigation of Genetic and Environmental Factors in Placental Abruption by a Three-Generation Birth Cohort

研究代表者

倉片 三千代 (Michiyo, Kurakata)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：10722580

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：東北メディカル・メガバンク機構が推進する、三世代コホート参加者の臨床情報から解析対象妊婦（常位胎盤早期剥離 100名、対照200名）、及びそれぞれの夫婦児トリオを抽出した。また、対象症例のジャボニカアレイ解析が完了していることを確認した。その後、症例対照合計321例について、疾患発症予測式に用いる血漿メタボローム解析を実施し、現在自統計解析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

常位胎盤早期剥離は、遺伝・環境因子が複雑に関与する多因子疾患であるが、いまだ明確な原因は不明である。これまで多くのリスク因子が報告されているが、人種/民族差も大きいことが知られている。我が国においては、本疾患に関連する大規模なゲノムワイド関連解析の報告はなく、遺伝的要因の究明が求められている。本研究は、大規模出生三世代コホートの検体・情報を用い、ジャボニカアレイによる、妊産婦・父・児の複雑な遺伝効果を考慮に入れたゲノムワイド関連解析を行う。加えて、血漿メタボローム解析情報、疫学的情報を加えることで、疾患発症予測式の構築を目指すもので、現在統計解析が順調に進んでいる。

研究成果の概要（英文）：Pregnant women for analysis (100 patients with placental abruption and 200 controls) and their respective trios were extracted from the clinical information of the three-generation cohort participants, promoted by the Tohoku Medical Megabank Organization. We also confirmed that Japonica array analysis of eligible cases was completed. Subsequently, plasma metabolome analysis was performed on a total of 321 case-controls for use in the disease onset prediction equation, and statistical analysis is currently underway.

研究分野：周産期医学

キーワード：常位胎盤早期剥離

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

常位胎盤早期剥離(PA: Placental Abruption)は、全妊娠の0.4 - 1.0%に発症し、遺伝・環境因子が複雑に関与する多因子疾患であるが、いまだ明確な原因は不明である。喫煙、若年・高齢妊娠、妊娠高血圧腎症(PE:Preeclampsia)合併、PAの既往などの多くのリスク因子が報告されているが、人種/民族差も大きいことが知られている。我が国においては、本疾患に関連する大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS: Genome Wide Association Study)の報告はなく、遺伝的要因の究明が求められている。本研究は、世界的にもユニークな大規模出生三世代コホートの検体・情報(妊婦22,493名の登録)を用い、日本人のゲノム解析に最適化されたジャポニカアレイによる、妊産婦(母)・父・児の複雑な遺伝効果を考慮に入れたゲノムワイド関連解析(EMIM/PREMIM, BMC Bioinformatics 2012)を行う。具体的には、これまで報告された疾患感受性遺伝子変異の日本人PAにおける妥当性の検証を行い、さらに新規のゲノム変異の探索を行う。加えて、これらのゲノム変異情報に、疾患に有意に関連する疫学的要因を加えることで、超高次元疾患発症予測式の構築を目指す。本研究により、遺伝的背景と環境要因を考慮したPAの個別化予防の端緒を切り拓くことが期待できる。

2. 研究の目的

大規模出生コホート検体を用い、PA罹患妊婦・夫・児に対して既報のゲノム変異の関連性を検証し、日本人の疾患感受性遺伝子群候補の同定を行う(目的1)。さらに、ゲノム変異情報と環境因子を組み合わせた超高次元変数選択法による疾患予測式を構築する(目的2)。これらによって、日本人におけるPAの遺伝的要因を究明し、遺伝的背景を考慮した個別発症予測の端緒を切り拓くことを目的としている。

3. 研究の方法

(1)ゲノム解析および疾患予測式構築に資するデータの質の確保

大規模出生コホートによって、遺伝継承性に基づく遺伝・環境要因の両方を考慮した調査が推進され、妊娠中の生体試料・生活習慣情報等の継時的データを取得している。本研究においてはデータクリーニングによるデータの質の確保をすすめ、発症予測式構築に供する。

(2)ジャポニカアレイを用いたゲノム解析

遺伝的素因が家系内で共有されている可能性があり、家系内での解析は必須である。そこでジャポニカアレイを用いて罹患妊婦100名、対照200名および罹患妊婦・父・児トリオ50組、対照トリオ100組の全ゲノムSNPスキニングを実施し、GWAS(EMIM, PREMIMの応用)によってインプリンティング効果を考慮した候補多型を同定する。インピーション技術を導入し全ゲノム復元を行い、候補遺伝子マーカーとして同定する。既報のゲノム変異についても妥当性の検証を行う。

(3)発症リスク予測式の構築

遺伝的要因や環境要因などの網羅的な相互作用解析は、説明変数の次元数を急速に増加させ、同検討は事実上、不可能であるとされてきた。例えば、50万のSNPの2個ずつの相互作用検討は約1,249億通りの組み合わせを生じさせ、遺伝子間の組み合わせまで含めると、次元数は1兆を超える。このジレンマの解決のため、我々は超高次元変数選択法を創出し、関連す

るソフトウェアを開発している。解析戦略の第一は、SNP 解析とインピュテーションによる全ゲノム解析の組み合わせを最適化しながら、連鎖解析と GWAS の両者を併用して座位を推定し、その座位を精緻に解析する。置換、挿入・欠失、重複や、さらに 1Kbp 以上のより大きな構造として、配列断片単位での重複・欠失 (CNV 等) 挿入・欠失 (無秩序) 逆位、転位なども念頭に超高次元変数選択を行って、疾患リスク予測式の構築を行う。

疾患リスク予測式としては、以下のような式が挙げられる。

リスク予測式例： $\ln((p/(1-p)))y=a1(\text{環境 } 1)+ a2(\text{環境 } 2) +a3(\text{環境 } 3)+\dots$
 $+a1(\text{児ゲノム情報})+a2(\text{母ゲノム情報})+a3(\text{父ゲノム情報})+\dots$

ゲノム情報は、候補遺伝子変異、SNP など

(4)解析のロードマップ

2019 年度:データクリーニングを進めると共に、PA の Phenotype の確認・検証を行い、解析対象妊婦 (PA 100 名、対照 200 名) トリオ (PA 50 組、対照 100 組) を選択する。並行して DNA 抽出とジャポニカアレイ解析を開始する。

2020 年度:前半期までにデータクリーニングを終了し、疫学統計解析、アレイ解析を継続する。

2021 年度:インピュテーション、GWAS を行い、発症予測式の構築を開始する。

2022 年度:GWAS 解析結果、発症予測式の構築結果を取りまとめて情報発信を積極的に行う。

4 . 研究成果

PA 罹患妊婦 200 名、対照 200 名および罹患妊婦・父・児トリオ 100 組、対照トリオ 100 組の全ゲノム SNP スキャンニングを実施し、GWAS によってインプリンティング効果を考慮した候補多型を同定した。既報のゲノム変異についても妥当性の検証を行った。加えて、発症前に収集された血漿 (症例対照合計 321 例) を用いたメタボローム解析、および疫学的な検討を行い発症予測式の構築を目指して、現在統計解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菅原 準一 (Sugawara Junichi) (60280880)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関